

1/3,LS,AB/2 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011387252

WPI Acc No: 1997-365159/ 199734

XRAM Acc No: C97-117220

XRPX Acc No: N97-303435

**Preparation of medicinal composition containing calcium sulphate -
comprises mixing sterilised semihydrate with water under controlled
mixing conditions at reduced pressure**

Patent Assignee: CORIMED KUNDENORIENTIERTE MEDIZINPRODUKT (CORI-N)

Inventor: BAUER H J; DINGELDEIN E; MALZER W; SATTIG C; WUEST E

Number of Countries: 017 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19620117	C1	19970724	DE 1020117	A	19960518	199734 B
EP 807432	A2	19971119	EP 97105972	A	19970411	199751
EP 807432	B1	20020717	EP 97105972	A	19970411	200254
DE 59707709	G	20020822	DE 507709	A	19970411	200263
			EP 97105972	A	19970411	
ES 2177855	T3	20021216	EP 97105972	A	19970411	200306

Priority Applications (No Type Date): DE 1020117 A 19960518

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19620117	C1		5	A61K-033/06	
-------------	----	--	---	-------------	--

EP 807432	A2	G	5	A61K-009/22	
-----------	----	---	---	-------------	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL
RO SE SI

EP 807432	B1	G		A61K-009/22	
-----------	----	---	--	-------------	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL
RO SE SI

DE 59707709	G			A61K-009/22	Based on patent EP 807432
-------------	---	--	--	-------------	---------------------------

ES 2177855	T3			A61K-009/22	Based on patent EP 807432
------------	----	--	--	-------------	---------------------------

Abstract (Basic): DE 19620117 C

Preparation of medicinal composition containing calcium sulphate,
comprises:

(a) radiation sterilising high purity calcium sulphate semi hydrate
powder (I);

(b) mixing 4-6 wt. parts (I) with 3-5 wt. parts of sterile water in
a container;

(c) closing the container and lowering the pressure in the
container to 1-500 mbar;

(d) stirring the mixture in the container for 1-3 min, and

(e) returning the pressure in the container to normal.

USE - The product may be prepared with water containing active
substances (claimed). It is used for healing the body. It may be used
internally as an injectable paste, to form implants.

ADVANTAGE - The product has better biocompatibility. It can be
prepared with high reproducibility.

Dwg.0/0

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 196 20 117 C 1

51 Int. Cl. 6:
A 61 K 33/06
A 61 L 2/08
A 61 L 27/00
A 61 L 15/08

21 Aktenzeichen: 196 20 117.9-41
22 Anmeldetag: 18. 5. 96
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 24. 7. 97

DE 196 20 117 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

Corimed Kundenorientierte Medizinprodukte GmbH,
64807 Dieburg, DE

74 Vertreter:

Zenz, Helber, Hosbach & Partner, 64673
Zwingenberg

72 Erfinder:

Bauer, Hans Jörg, Dipl.-Ing., 55234 Flomborn, DE;
Dingeldein, Elvira, Dr., 63303 Dreieich, DE; Malzer,
Wolfgang, 64295 Darmstadt, DE; Wüst, Edgar, 63110
Rodgau, DE; Sattig, Christoph, 64807 Dieburg, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

EP 0 59 087 A1

54 Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparats und calciumsulfathaltiges
medizinisches Präparat

- 57 Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat, calciumsul-
fathaltiger medizinischer Formkörper sowie Verfahren zur
Herstellung von Präparat und Formkörper, bei welchen die
positiven Eigenschaften von Calciumsulfat, insbesondere
dessen Biokompatibilität für die verschiedensten medizini-
schen Zwecke nutzbar gemacht sind und die gleichzeitig den
an medizinische Präparate und Formkörper gestellten Anfor-
derungen hinsichtlich Reinheit, Reproduzierbarkeit, Verträ-
glichkeit und Standardisierbarkeit genügen.
Die Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen
Präparates erfolgt durch Strahlensterilisation eines pulver-
förmigen hochreinen Calciumsulfathalbhydrates; Vermen-
gen von vier bis sechs Gewichtsteilen, vorzugsweise von
etwa fünf Gewichtsteilen des sterilisierten Calciumsulfat-
halbhydrates mit fünf bis drei Gewichtsteilen, vorzugsweise
mit etwa vier Gewichtsteilen sterilen Wassers in einem
Behälter; Schließen des Behälters und Absenken des Drucks
in dem Behälter von Umgebungsdruck auf Werte im Bereich
zwischen 1 und 500 mbar, vorzugsweise zwischen 50 und 150
mbar; Herstellen einer Mischung durch Verrühren des
Gemenges für etwa ein bis drei Minuten, vorzugsweise für
etwa zwei Minuten; Erhöhen des Drucks im Behälter auf
Umgebungsdruck.

DE 196 20 117 C 1

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparats und ein nach dem Verfahren hergestelltes medizinisches Präparat.

Calciumsulfathaltige Präparate und Formkörper besitzen Eigenschaften, die bei den verschiedensten Anwendungen, insbesondere Anwendungen zur äußerlichen oder innerlichen Heilbehandlung des menschlichen oder tierischen Körpers positiv zum Tragen kommen können. So ist es zum Beispiel seit langem bekannt, aus einem Calciumsulfathalhydrat Gipsverbände zur Ruhigstellung gebrochener Gliedmaßen herzustellen. Da sich Calciumsulfat, insbesondere Calciumsulfathalhydrat aufgrund seiner Adsorptionsfähigkeit als Trägermaterial für verschiedene therapeutische Wirkstoffe eignet und zudem vom menschlichen oder tierischen Körper ohne bekannten Nebenwirkungen vollständig resorbiert wird, wurden ferner Versuche unternommen, wirkstoffgetränkte calciumsulfathaltige Formkörper herzustellen und diese dann zwecks Freisetzung der Wirkstoffe zu implantieren. Diese Versuche scheiterten jedoch, da es bislang nicht gelang, chemisch hochreine und sterile Formkörper mit einstellbarer Porosität und Wirkstoff-Rückhaltefähigkeit herzustellen, die den Richtlinien der Medizinprodukteverordnung und des Arzneimittelrechts genügen. Zur Verringerung einer zu schnellen Resorption von implantaten aus Calciumsulfat wurde auch bereits vorgeschlagen (EP- 059 087 A1), die Implantate aus einem Gemisch von pulverförmigem Calciumsulfat und Calciumcarbonat sowie — gegebenenfalls — unter Zugabe eines medizinischen Wirkstoffs aufzubereiten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein — erforderlichenfalls auch als implantierter Formkörper herstellbares medizinisches Präparat und ein Verfahren zu dessen Herstellung anzugeben, die es erlauben, die genannten positiven Eigenschaften von Calciumsulfat, insbesondere dessen Biokompatibilität für die verschiedensten medizinischen Zwecke nutzbar zu machen und gleichzeitig den an medizinische Präparate gestellten Anforderungen hinsichtlich Reinheit, Reproduzierbarkeit, Verträglichkeit und Standardisierbarkeit zu genügen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren mit den folgenden Schritten:

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates;
- b) Vermengen von 4 bis 6 Gewichtsteilen des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates mit 5 bis 3 Gewichtsteilen sterilem Wasser in einem Behälter;
- c) Schließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter von Umgebungsdruck auf Werte im Bereich zwischen 1 und 500 mbar;
- d) Herstellen einer Mischung durch Verrühren des Gemenges für etwa 1 bis 3 Minuten;
- e) Erhöhen des Drucks im Behälter auf Umgebungsdruck.

Dabei kann die Saugfähigkeit des auf diese Weise erhältlichen medizinischen Präparats über die zugesetzte Wassermenge sehr genau eingestellt werden, da sich aufgrund des erzeugten Unterdrucks nahezu keine unerwünschten und die Saugfähigkeit verändernden Blasen im Präparat bilden.

Bei der Strahlensterilisation können unterschiedliche

Strahlensterilisationsmethoden, also insbesondere Alpha-, Beta- und Gamma-Strahlensterilisation angewandt werden, wobei sich insbesondere die Gamma-Strahlensterilisation bewährt hat. Die Strahlensterilisation hat gegenüber der bekannten Sterilisationsmethode von Calciumsulfathalhydraten durch Begasung mit Ethylenoxid den Vorteil, daß das Calciumsulfathalhydrat, das ja eine große Adsorptionsfähigkeit besitzt, nicht mit fremden Stoffen, wie z. B. Ethylenoxid in Berührung kommt, die dann von dem Calciumsulfathalhydrat adsorbiert werden. Die herkömmliche Methode der Begasung mit Ethylenoxid führt zu so hohen Restmengen an Ethylenoxid im begasten Calciumsulfathalhydrat, daß dieses nach der Restmengenverordnung und den Medizinprodukte-Richtlinien nicht mehr zur Herstellung von bestimmten medizinischen Präparaten und Formkörpern verwendet werden darf. Die ebenfalls häufig zur Sterilisation verwendete Methode der Autoklavierung kommt bei dem Werkstoff Calciumsulfathalhydrat nicht in Frage, da dieses unter gespannter Wasserdampfatosphäre abbindet und sich außerdem bei ca. 140 Grad Celsius in das nicht mehr abbindefähige Calciumsulfathydrat umformt. Die erfindungsgemäß verwendete Sterilisationsmethode ist im industriellen Maßstab auf dieses Produkt anwendbar und birgt keine Gefahr für Produkt oder Patienten. Als Ausgangsmaterial kann ein zur Herstellung von Schlickergießformen in der keramischen Industrie verwendetes hochreines Calciumsulfathalhydrat verwendet werden.

Bei der Durchführung des Verfahrens wird mit Vorteil so verfahren, daß die Absenkung des Drucks in dem Behälter vorzugsweise auf 50 bis 150 mbar und innerhalb einer Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise innerhalb von etwa einer Minute, erfolgt. Dabei kann es zweckmäßig sein, wenn das Menge aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser in dem Behälter vor der Absenkung des Drucks für eine Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise etwa einer Minute, ruhengelassen wird.

Bevorzugt erfolgt das Verrühren des Gemenges unter Aufrechterhaltung eines Unterdrucks in dem Behälter. Dies hat den Vorteil, daß eventuell noch in dem Gemenge betindliche Luftbläschen spätestens jetzt aus dem Gemenge austreten.

Je nach Anwendungszweck des mit diesem Verfahren herstellbaren calciumsulfathaltigen medizinischen Präparats kann ein therapeutischer Wirkstoff oder eine therapeutische Wirkstoffkombination dem sterilen Wasser und/oder dem Calciumsulfathalhydrat vor dem Vermengen zugesetzt werden. Wasserunlösliche Stoffe werden dabei vorzugsweise dem pulverförmigen Calciumsulfathalhydrat zugegeben, während wasserlösliche Stoffe dem sterilen Wasser zugemischt werden. In Wasser gelöste Stoffe werden ebenfalls dem sterilen Wasser zugegeben, wobei dann jedoch eine Reduktion des entsprechenden Teils des Wassers um den in dem gelösten Wirkstoff enthaltenen Wasseranteil erfolgt.

Ein erfindungsgemäßes calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat ist z. B. erhältlich durch

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates;
- b) Einstreuen von 50 g des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates in 40 ml in einem Behälter mit einer Rührvorrichtung befindliches steriles Wasser;
- c) Ruhelassen der sich durch das Einstreuen ergebenden Mischung aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser für eine Minute;

d) im wesentlichen luftdichtes Verschließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter auf etwa 95 mbar durch etwa einminütiges Absaugen eines wesentlichen Teils der in dem Behälter über der Mischung befindlichen Luft;

e) zweiminütiges Verrühren der Mischung unter Aufrechterhaltung des in dem Behälter erzeugten Unterdrucks;

f) Erhöhen des Drucks in dem Behälter auf Umgebungsdruck und sechsminütiges Ruhenlassen der Mischung.

Durch Beimischen eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem in dem Behälter befindlichen Wasser vor dem Einstreuen des Calciumsulfathalhydrates oder zu dem sterilisierten Calciumsulfathalhydrat ist ein gebrauchsfertiges medizinisches Präparat erhältlich, das hervorragende Eigenschaften bei der Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffkombination besitzt und vom menschlichen Körper vollständig resorbierbar ist.

Das calciumsulfathaltige medizinische Präparat eignet sich sowohl ohne als auch mit einem oder mehreren zugesetzten Wirkstoffen zur Verwendung als therapeutisches Mittel, und zwar insbesondere zur Verwendung als flüssig injizierbares, als in pastösem Zustand einstreichbares oder als in ausgehärtetem Zustand implantierbares therapeutisches Mittel. So ist es z. B. möglich, das Präparat in flüssigem Zustand an einer gewünschten Stelle des menschlichen Körpers zu injizieren, so daß es erst im Körper aushärtet und dann z. B. ein abgesplittertes Knochenteil derart fixiert, daß das Anwachsen des Knochenteiles begünstigt wird. Gegenüber den bislang bekannten in vivo stabilisierenden Teilen wie z. B. Schrauben, Nägel, Platten u. dgl. hat das Präparat den Vorteil, vom Körper vollständig resorbiert zu werden, so daß z. B. nach dem Anwachsen eines abgesplitterten Knochenteiles — anders als bei den genannten Schrauben, Nägeln u. dgl. — kein zweiter Eingriff zur Entfernung der stabilisierenden Teile notwendig ist. Gleichzeitig oder alternativ zu dieser fixierenden Wirkung des Präparates kann das Präparat als Trägermatrix für die unterschiedlichsten therapeutischen Wirkstoffe, z. B. Antibiotika, verwendet werden. Bislang erfolgt eine solche Freisetzung von medizinischen Wirkstoffen im wesentlichen durch Kapselung des Wirkstoffes in eine Kunststoffmatrix bzw. durch eine homogene Untermischung unter die gesamte Substanz, bei der es sich in der Regel um einen reinen Kunststoff oder um mit anorganischen Materialien verfüllte Kunststoffe handelt. Verstärkt finden in letzter Zeit sogenannte Lipide Anwendung, die flüssig oder gallertartig durch Einsmieren in offene Wunden oder durch Injektion implantiert werden, dann hydratisieren und sich so bis zu einem gewissen Grade verfestigen. Die Festigkeit und Körperkonsistenz baut sich im Lauf der Zeit ab, wobei jedoch in der Anfangszeit die äußere Form weitestgehend erhalten bleibt und der Resorptionsvorgang in einer allgemeinen Lockerung der gesamten Struktur erfolgt. Erst danach wird die äußere Geometrie nachhaltig abgebaut. Die Freisetzung von medizinischen Wirkstoffen erfolgt bei diesen Implantaten mit einer hohen Anfangsrate und einem schnellen Abklingen mit längerer Nachlaufzeit. Ferner sind sogenannte Zementplomben bekannt, bei denen ein meist wirkstoffhaltiger Knochenzement, der normalerweise zur Fixierung von Prothesen verwendet wird, angerührt und als teigige Masse in den Implantationsort hineingedrückt wird. Mit diesen Zementplom-

ben kann eine Wirkstofffreisetzung über mehrere Wochen hinweg erzielt werden. Zementplomben sind in der Regel resorptionsbeständig, müssen aber nicht unbedingt entfernt werden. Kunststoffe, Lipide und Zementplomben werden vom Organismus zwar als nicht-körperfeindlich toleriert, agieren jedoch stets als Fremdkörper. Im Falle der Lipide erfolgt eine Auflösung der Trägermatrix, so daß sich das Implantat selbst eliminiert, jedoch sind die Abbauprodukte nicht direkt vom Körper verwertbar. Im Falle der Zementplomben liegt das Implantat als Langzeitimplantat im Organismus, wobei austretende Monomere zumindest anfänglich toxisch wirken. Das erfindungsgemäße Präparat erlaubt demgegenüber eine verbesserte Wirkstofffreisetzung auch über einen langen Zeitraum bei hoher Biokompatibilität und wird zudem vom Körper vollständig resorbiert.

Das erfindungsgemäße calciumsulfathaltige medizinische Präparat kann auch als vor dem implantieren in den Körper ausgehärteter oder abgebundener Formkörper hergestellt werden, wobei der Formkörper im wesentlichen kugelförmige, zylinder- oder quaderförmige Gestalt aufweisen kann. Dabei kann das medizinische Präparat auch aus einer Vielzahl einzelner, aus einem Draht oder einem Faden, vorzugsweise einem Faden aus vollständig resorbierbarem Material aufgerauhter Formkörper bestehen, wofür die einzelnen Formkörper dann zweckmäßig mit einer Durchgangsöffnung zur Durchführung des Fadens oder Drahts versehen sind.

Solche Formkörper sind an gewünschten Stellen im menschlichen oder tierischen Körper implantierbar und geben in genau vorherberechenbarer Weise den jeweiligen Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination frei. Gegenüber den bekannten, auf einem Draht aufgefäderten Formkörpern aus Polymethylmetacrylat haben sie den Vorteil, daß sie vollständig im Körper resorbiert werden können, während die Polymethylmetacrylat-Formkörper nach der Wirkstofffreisetzung wieder aus dem Körper entfernt werden müssen, was einen zweiten Eingriff bedeutet, der schmerzhaft ist und eine heilende Wunde im Innern wieder aufreißt.

Nachfolgend werden einige Beispiele zur Durchführung des Verfahrens sowie zur Anwendung der nach dem genannten Verfahren hergestellten medizinischen Präparate gegeben.

Beispiel 1: Es liegt eine geschlossene Radiustrümmerfraktur des Handgelenkes vor. Nach der Korrektur der Gelenkstelle und der Justierung der Trümmerstücke unter Röntgenkontrolle mußte das Gelenk für mehrere Wochen ruhiggestellt und fixiert werden. Verwendet wird hierzu eine feste Fixierung durch einen angelegten Gipsverband. Im Verlauf des Heilungsprozesses erfolgt eine Muskel- und Gewebemigration, so daß das Gelenk in seiner Gipsfixierung Spielraum erhält und keine feste Platzierung der Knochen-Trümmerstücke mehr gewährleisten kann. Als Folge dieser Gipsverbandslockerung kann es nun passieren, daß das Gelenk aus seiner korrigierten Stellung herausrutscht und in unkontrollierter Fehlstellung zusammenwächst. Das erfindungsgemäß zubereitete Präparat läßt sich nun flüssig injizieren und kann eine solche Dislokation verhindern. Gleichzeitig wird es möglich, durch Zugabe von einem therapeutischen Wirkstoff oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination einen Infektionsschutz zu gewährleisten und/oder andere Wirkstoffe an der Defektstelle freizusetzen.

Beispiel 2: Zur Behandlung einer Trümmerfraktur des Oberschenkels (offener Bruch) ist es bislang üblich, den

Knochen mittels konventioneller Techniken zu schie-
nen, zu nageln und die Trümmerstücke zu fixieren. In
das unmittelbare Umfeld des Bruches und des Opera-
tionsgebietes werden üblicherweise zur Infektionspro-
phylaxe ein Antibiotikaträger, meist in Form von Poly-
methylmetacrylatkugeln, die auf einer Drahtlitze aufge-
fädelt sind und ein Antibiotikum freisetzen, implantiert.
Das Ende der Drahtlitze ragt dabei aus der Wunde her-
aus. Später wird die Kette an dem Drahtlitzenende aus
dem Wundgebiet herausgezogen. Bei einer anderen be-
kannten Methode wird in das Wundgebiet ein mit Anti-
biotika geränktes Kollagenvlies implantiert und eine
Drainage zur Sekretabführung gelegt. Mittels erfin-
dungsgemäßer wirkstoffhaltiger Formkörper kann die
Funktion der Wirkstofffreisetzung nun wie bei den
Polymethylmetacrylatkugeln erfolgen, ohne daß das En-
de des Implantates aus der Wunde herausragt (was im-
mer eine Infektionsgefahrstelle darstellt) und ohne
daß das Implantat nach seiner Funktionszeit entfernt
werden müßte, da es sich selbst auflöst. Anders als bei
der Verwendung von Kollagenvliesen kommt es auch
nicht zu einer extremen Sekretbildung.

Beispiel 3: Zur in vivo Fixierung eines Bruches wer-
den 50 g strahlensterilisiertes Calciumsulfathalbydrat
in eine Vorlage von 40 ml sterilen Wassers eingestreut.
Nach einer Wartezeit von einer Minute wird der Vorla-
genbehälter verschlossen und die in dem Vorlagenbe-
hälter befindliche Luft abgesaugt, so daß der Druck in
dem Behälter auf etwa 100 mbar absinkt. Nach weiteren
zwei Minuten wird unter Aufrechterhaltung des Unter-
druckes über einen Zeitraum von zwei Minuten intensiv
mit einem in dem Behälter vorgesehenen Rührer das
Gemenge aus Calciumsulfathalbydrat und Wasser
durchmischt. Sodann wird der Druck in dem Behälter
wieder auf Umgebungsdruck erhöht und die Mischung
für etwa 4 Minuten ruhengelassen. Das Gemisch wird
über eine Kanüle innerhalb von weiteren etwa 5 Minu-
ten in das Implantationsgebiet gespritzt und die Implan-
tationsstelle wird für ca. 20 Minuten stillgehalten. Da-
nach erfolgt eine äußere Fixierung des Bruches in her-
kömmlicher Weise, z. B. mittels Gipsverband.

Beispiel 4: Wie Beispiel 3, jedoch werden in dem Was-
ser vor der Zugabe des Calciumsulfathalbydrates etwa
4 g Gentamyzinsulfat gelöst.

Beispiel 5: Wie Beispiel 3, jedoch werden dem Wasser
vor dem Einstreuen des Calciumsulfathalbydrates eini-
ge µg Knochenwachstumsfaktor zugesetzt.

Beispiel 6: Anmischung des Präparates wie in den
Beispielen 3 bis 5, jedoch wird das Präparat nicht über
eine Kanüle injiziert, sondern nach dessen Übergang in
die pastöse Phase mittels eines Spachtels in eine Defekt-
strecke gestrichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfat-
haltigen medizinischen Präparates mit den folgen-
den Schritten:

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen
hochreinen Calciumsulfathalbydrates;
- b) Vermengen von 4 bis 6 Gewichtsteilen des
sterilisierten Calciumsulfathalbydrates mit 5
bis 3 Gewichtsteilen sterilem Wasser in einem
Behälter;
- c) Schließen des Behälters und Absenken des
Drucks in dem Behälter von Umgebungsdruck
auf Werte im Bereich zwischen 1 und
500 mbar;

- d) Herstellen einer Mischung durch Verrühren
des Gemenges für etwa 1 bis 3 Minuten;
- e) Erhöhen des Drucks im Behälter auf Umge-
bungsdruck.

2. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfat-
haltigen medizinischen Präparates nach Anspruch
1; dadurch gekennzeichnet, daß die Absenkung des
Drucks in dem Behälter vorzugsweise auf 50 bis
150 mbar und innerhalb einer Zeitspanne von etwa
30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise innerhalb von
etwa 1 Minute, erfolgt.

3. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfat-
haltigen medizinischen Präparates nach Anspruch
1 oder 2, gekennzeichnet durch den zusätzlichen
Schritt des Ruhenlassens des Gemenges aus Cal-
ciumsulfathalbydrat und Wasser in dem Behälter
vor der Absenkung des Drucks in dem Behälter für
eine Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vor-
zugsweise etwa 1 Minute.

4. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfat-
haltigen medizinischen Präparates nach einem der
Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
das Verrühren des Gemenges unter Aufrechterhal-
tung eines Unterdrucks in dem Behälter erfolgt.

5. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfat-
haltigen medizinischen Präparates nach einem der
Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch den zu-
sätzlichen Schritt des Beimischens eines therapeuti-
schen Wirkstoffes oder einer therapeutischen
Wirkstoffkombination zu dem sterilen Wasser vor
dem Vermengen mit dem Calciumsulfathalbydrat.

6. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfat-
haltigen medizinischen Präparates nach einem der
Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch den zu-
sätzlichen Schritt der Beimischung eines therapeuti-
schen Wirkstoffes oder einer therapeutischen
Wirkstoffkombination zu dem sterilisierten Cal-
ciumsulfathalbydrat vor dem Vermengen mit dem
Wasser.

7. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat; er-
hältlich durch

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen
hochreinen Calciumsulfathalbydrates;
- b) Einstreuen von 50 g des sterilisierten Cal-
ciumsulfathalbydrates in 40 ml in einem Be-
hälter mit einer Rührvorrichtung befindliches
steriles Wasser;
- c) Ruhenlassen der sich durch das Einstreuen
ergebenden Mischung aus Calciumsulfat-
halbydrat und Wasser für eine Minute;
- d) im wesentlichen luftdichtes Verschließen
des Behälters und Absenken des Drucks in
dem Behälter auf etwa 95 mbar durch etwa
einminütiges Absaugen eines wesentlichen
Teils der in dem Behälter über der Mischung
befindlichen Luft;
- e) zweiminütiges Verrühren der Mischung un-
ter Aufrechterhaltung des in dem Behälter er-
zeugten Unterdrucks;
- f) Erhöhen des Drucks in dem Behälter auf
Umgebungsdruck und sechsminütiges Ruhen-
lassen der Mischung.

8. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat
nach Anspruch 7, erhältlich durch den zusätzlichen
Schritt des Beimischens eines therapeutischen
Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoff-
kombination zu dem in dem Behälter befindlichen
Wasser vor dem Einstreuen des Calciumsulfat-

halbhydrates.

9. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach Anspruch 7 oder 8, erhältlich durch den zusätzlichen Schritt der Beimischung eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem sterilisierten Calciumsulfathalhydrat vor dem Einstreuen in das Wasser. 5

10. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als flüssig injizierbares Präparat, als in pastösem Zustand einstreichbares Präparat oder als in ausgehärtetem Zustand implantierbares Mittel formuliert ist. 10

11. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es im wesentlichen kugelförmige, zylinder- oder quaderförmige Gestalt aufweist. 15

12. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper eine Durchgangsöffnung zur Durchführung eines Fadens oder Drahtes aufweist. 20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -